



**Artigo de Revisão Bibliográfica**  
**Mestrado Integrado em Medicina**

**PERTURBAÇÃO DO SONO EM CRIANÇAS COM  
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.  
EXISTIRÁ RELAÇÃO?**

**Mafalda Filipa Casinhas Santos**

**Orientadora:** Dra. Sara Azevedo  
Serviço de Gastroenterologia Pediátrica,  
Hospital de Santa Maria

2014-2015

## ÍNDICE

ÍNDICE .....	2
ABREVIATURAS.....	3
RESUMO .....	4
ABSTRACT.....	4
INTRODUÇÃO .....	6
Doença Inflamatória Intestinal.....	6
Perturbações do sono em Pediatria .....	10
RITMO CIRCADIANO.....	12
PRIVAÇÃO DO SONO E O SISTEMA IMUNITÁRIO .....	14
O SONO E A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL .....	15
O efeito da Melatonina.....	20
Dificuldades na execução e valorização dos estudos.....	22
AGRADECIMENTOS.....	24
BIBLIOGRAFIA .....	25

## ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatórios não esteróides
CU	Colite Ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
GI	Gastrointestinal
IBD	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
SWS	<i>Slow Wave Sleep</i>

## RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia de natureza inflamatória cada vez mais frequente a nível mundial inclusive na população pediátrica, caracterizada pela alternância imprevisível de períodos de remissão e períodos de exacerbação.

Particularmente durante as crises, os doentes podem apresentar manifestações noturnas que, sinergicamente com as alterações psicossociais implicadas na doença, condicionam uma incidência aumentada de distúrbios do sono em relação aos seus pares saudáveis.

Igualmente frequentes em pediatria, os distúrbios do sono assumem diferentes repercussões no desenvolvimento e bem-estar das crianças, que por sua vez poderão influenciar a DII.

A possível relação recíproca entre a DII e a patologia do sono, tem sido alvo de vários estudos nos últimos anos, existindo já diversas evidências que a corroboram.

O presente trabalho de revisão pretende reunir e caracterizar os elos de ligação entre as duas patologias, identificando assim possíveis alvos de atuação terapêutica futura, com o intuito de melhorar o controlo sintomático e a qualidade de vida dos doentes pediátricos com DII.

Apesar da escassez de estudos realizados em idade pediátrica, existe uma proximidade fisiopatológica entre a adolescência, que corresponde ao maior pico de incidência de DII, e a idade adulta que permitirá eventualmente extrapolar os resultados obtidos.

<b>Palavras Chave:</b> doença inflamatória intestinal, inflamação, melatonina, ritmo circadiano, sistema imunitário, sono, melatonina
---

## ABSTRACT

The inflammatory bowel disease (IBD) is an inflammatory disorder increasingly common worldwide, characterized by unpredictable alternation of remission periods and exacerbations.

Particularly during acute exacerbations, patients may experience nightly symptoms, which associated with psychosocial changes caused by the disease, leads to an increased incidence of sleep disorders, comparing to their healthy peers.

Also frequent in paediatrics, sleep disorders have several repercussions on development and well-being of children, which may in turn influence the IBD.

The possible reciprocal relationship between IBD and sleep disorders has been studied in the last years, being already corroborated by several evidences.

This review aims to bring together and characterize the links between these diseases, identifying possible future targets for therapeutic action in order to improve pediatric patient's symptomatic control and quality of life.

Despite the scarcity of paediatrics studies, there is a pathophysiological similarity to adolescence, which has the higher incidence of IBD, and adulthood that eventually may allow the extrapolation of the results.

<b>Keywords:</b> circadian rythm, imune system, inflammation, inflammatory bowel disease, melatonin, sleep
--

## INTRODUÇÃO

### Doença Inflamatória Intestinal

O termo doença inflamatória intestinal (DII) é usado para descrever entidades clínicas distintas caracterizadas por inflamação idiopática crónica intestinal, a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Não Classificada (CNC).

Clinicamente caracterizam-se por períodos de exacerbação e remissão que alternam de uma forma imprevisível, assumindo-se de uma forma mais severa em idade pediátrica, quando comparada com os adultos.<sup>(1)</sup>

A sua **incidência** é bimodal, existindo o maior pico por volta dos 12-15 anos de idade e um segundo pico mais pequeno que ronda os 50-80 anos.<sup>(1,2,3)</sup> Cerca de 25% dos casos são diagnosticados antes do fim da 2ª década de vida.<sup>(2)</sup>

Por razões ainda não esclarecidas, a DII é uma perturbação cada vez mais comum em pediatria, presumindo-se um aumento médio de 6 a 8% de casos por ano.<sup>(1,3)</sup> A Figura 1 mostra um mapa que traduz a distribuição da patologia a nível mundial, tendo sido baseado num estudo realizado em adultos, publicado em 2011 no *Journal of Gastroenterology*.<sup>(4)</sup>

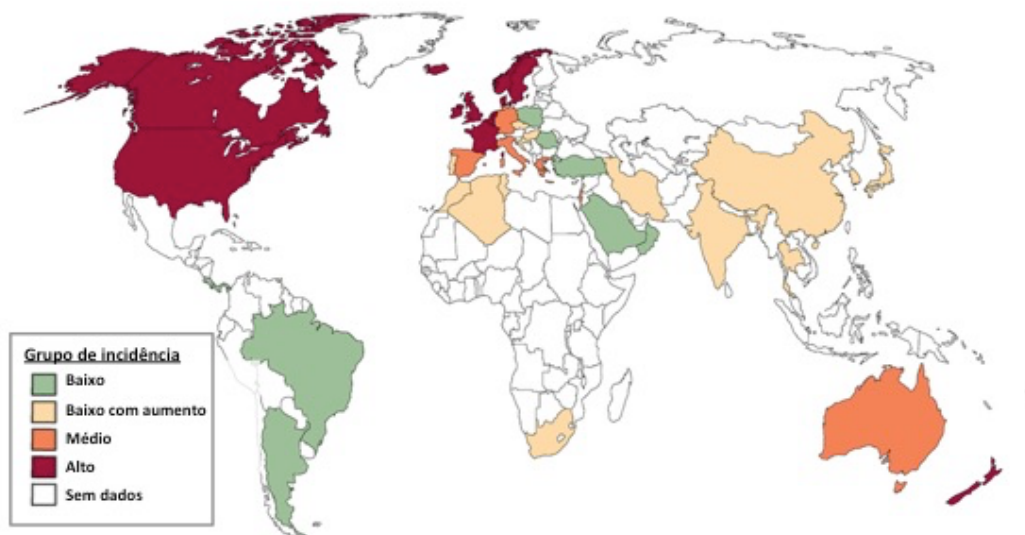


Figura 1 - Distribuição Mundial de DII: o vermelho representa uma incidência anual superior a  $10/10^5$ , laranja uma incidência de  $5-10/10^5$ , verde uma incidência inferior a  $4/10^5$ , amarelo representa baixa incidência que aumenta constantemente. Ausência de cor indica inexistência de dados, adaptado de Cosnes J, 2011.<sup>(4)</sup>

Apesar da **etiologia** da DII ainda não estar totalmente esclarecida, apontam-se como intervenientes a genética, o ambiente e factores imunológicos.<sup>(2,5)</sup>

Admite-se a hipótese de existir uma predisposição **genética** para uma resposta imune alterada (exagerada ou insuficientemente suprimida) face a antígenos luminais

(endógenos pertencentes à flora comensal ou patogénicos), causando assim uma inflamação anormal da mucosa gastrointestinal. Estão envolvidos vários mediadores inflamatórios como citocinas, metabolitos do ácido araquidónico, espécies reativas de oxigénio e factores de crescimento, que conduzem à destruição dos tecidos, remodelação e fibrose, sendo este o maior alvo de atuação terapêutica.<sup>(1,2,6)</sup>

Por outro lado, mais de 30% dos doentes diagnosticados com DII antes dos 20 anos têm outros familiares afectados, reforçando o papel dos genes na etiopatogenia.<sup>(1)</sup>

O **ambiente** assume igualmente um papel importante justificando, por exemplo, a diferente incidência de DII em indivíduos da mesma raça residentes em locais geográficos distintos. Apesar de ainda não estarem elucidados os factores específicos intervenientes, alguma atenção tem recaído sobre uma inadequação da dieta, consumo de álcool, stress, distúrbios do sono, exposição a AINEs, antibióticos, antivirais e infeções bacterianas.<sup>(1,5)</sup>

Apoiando a influência ambiental, a incidência parece ser superior nos países desenvolvidos. O consumo de tabaco é considerado um factor de risco para a DC apesar de paradoxalmente parecer ser um factor protetor para a CU.

Na DII, a Doença de Crohn e Colite Ulcerosa, diferem maioritariamente pela localização anatómica da inflamação, podendo no primeiro caso estar envolvida qualquer parte do tubo digestivo, desde a boca até ao anus, enquanto que na Colite Ulcerosa apenas o cólon está comprometido. Por outro lado na CU a inflamação é restrita à mucosa, sendo transmural no caso da DC.<sup>(1,2,3,6)</sup> No entanto esta distinção nem sempre é possível existindo cerca de 10% dos doentes com diagnóstico de colite indeterminada.<sup>(2)</sup> Em idade pediátrica, a DC surge muito frequentemente restrita ao cólon, mimetizando a sintomatologia da CU, dificultando deste modo o diagnóstico diferencial.<sup>(1,6)</sup>

A sua sintomatologia é diversa, existindo manifestações gastrointestinais e extraintestinais. Dentro das primeiras destaca-se diarreia crónica, com sangue, muco e/ou pús, dor abdominal tipo cólica, anorexia e perda de peso. Particularmente no caso da DC poderão ainda existir fístulas e/ou abcessos perianais e quadros de oclusão intestinal.<sup>(1,2)</sup>

Os primeiros sinais da doença em idade pediátrica são, na maioria dos casos, perda de peso ou aumento ponderal insuficiente, e atraso no crescimento, (existente em 15 a 40% das crianças com DC na altura do diagnóstico), sendo este prejuízo no

crescimento mais marcado na DC do que na CU.<sup>(1,2,3)</sup> As manifestações digestivas podem ser acompanhados de outras manifestações extraintestinais, algumas delas relacionadas com a severidade da doença, como desmineralização óssea devido à má nutrição, atraso na maturação sexual, anemia, osteoporose, sinovite/artrite, alterações cutâneas ou manifestações hepáticas ou renais.<sup>(1,2,3)</sup>

A Figura 2 resume as características da doença inflamatória intestinal nas suas duas vertentes.<sup>(2)</sup>

### Comparação da Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

Característica	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Hemorragia rectal	Às vezes	Comum
Diarreia, muco, pús	Variável	Comum
Dor abdominal	Comum	Variável
Massa abdominal	Comum	Não presente
Atraso de crescimento	Comum	Variável
Doença Perianal	Comum	Raro
Envolvimento rectal	Ocasional	Universal
Pioderma gangrenoso	Raro	Presente
Eritema Nodoso	Comum	Pouco comum
Ulceração oral	Comum	Raro
Trombose	Pouco comum	Presente
Envolvimento do cólon	50-75%	100%
Doença Ileal	Comum	Ausente, excepto ileíte <i>backwash</i>
Doença gastro-esofágica	Muito comum	Gastrite crónica pode ser observada
Estenose	Comum	Raro
Fissuras	Comum	Raro
Fístulas	Comum	Raro
Megacólon tóxico	Ausente	Presente
Colangite esclerosante	Pouco comum	Presente
Risco de cancro	Aumentado	Muito aumentado
Lesões descontínuas	Comum	Ausente
Envolvimento transmural	Comum	Incomum
Abcessos das criptas	Pouco comum	Comum
Granulomas	Comum	Ausente
Ulcerações lineares	Pouco comum	Comum

**Tabela 1 - Comparação da Doença de Crohn e Colite Ulcerosa, adaptado de Nelson Textbook of Pediatrics, 2011.<sup>(2)</sup>**



Perturbação do sono em crianças com doença inflamatória intestinal. Existirá relação?

O tratamento desta patologia pode ser médico, visando a remissão da doença e evicção de recorrências, ou cirúrgico, reservado para complicações como estenose ou oclusão intestinal, abscessos ou fistulas perianais, encontrando-se resumido nos esquemas seguintes.<sup>(2,7)</sup>

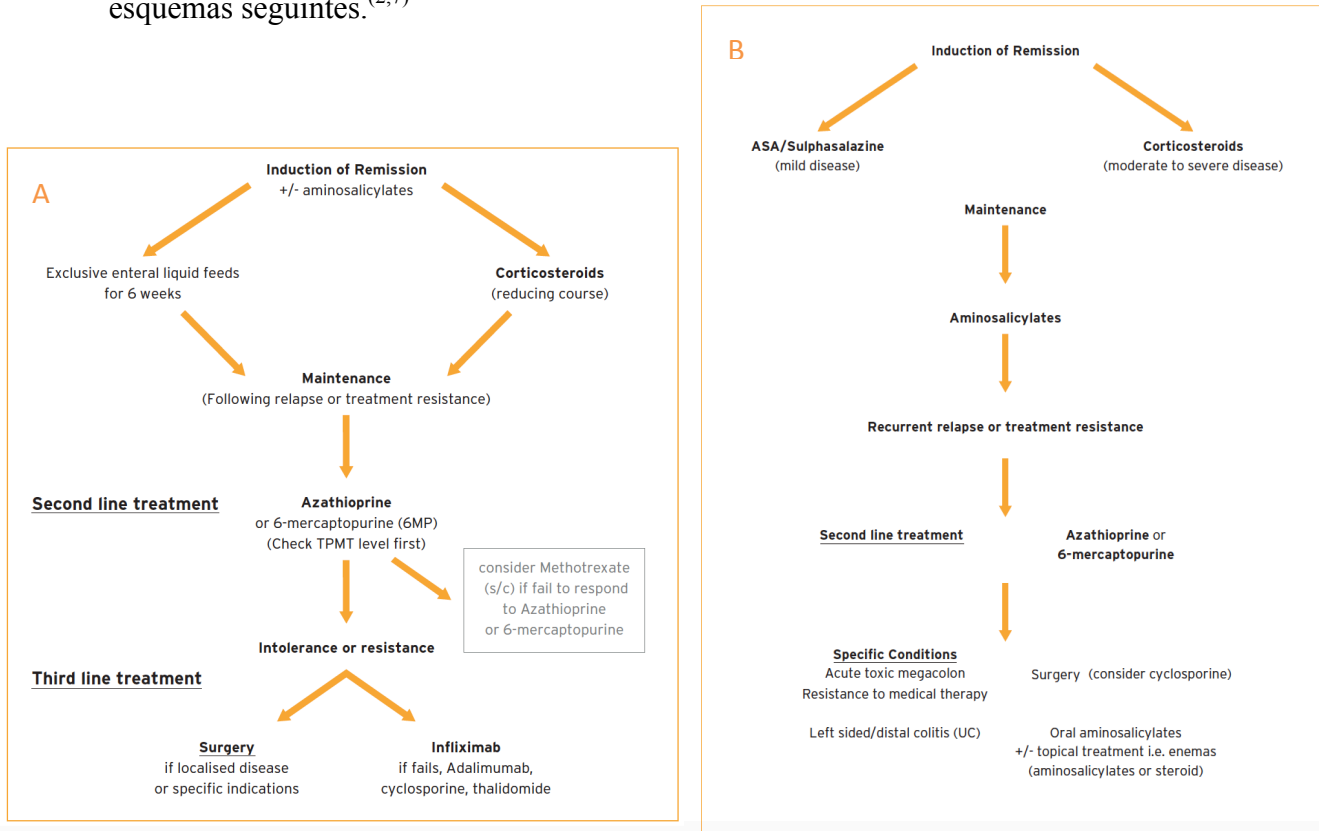


Figura 2 - Fluxograma tratamento de DC (A) e CU (B), retirado de Sandhu BK, 2008.<sup>(7)</sup>

À semelhança de outras doenças crónicas, a DII tem inúmeras implicações psicossociais nas crianças e jovens, aumentando o stress já por si existente durante o período da adolescência, afectando negativamente a saúde mental e o funcionamento psicossocial, bem como o funcionamento familiar, podendo desta forma aumentar a sua vulnerabilidade para doenças do foro psiquiátrico, como depressão, ansiedade, perturbações do sono, isolamento social ou abstenção escolar.<sup>(1,8)</sup>

Para além das consequências diretas no bem estar mental dos doentes, estes factores psicossociais podem ainda influenciar a adesão à terapêutica, condicionando menor controlo sintomático e o início de um ciclo vicioso difícil de interromper.<sup>(1,8)</sup>



Figura 3 - Relação tridirecional entre o sono, inflamação e a disfunção neuropsiquiátrica,, adaptado de Benhayon D., 2013.<sup>(8)</sup>

Deste modo é de extrema importância a reflexão e compreensão deste ciclo por forma a evitar que se perpetue. A avaliação do bem estar psíquico das crianças, a sua perspectiva face à doença, a adesão ao tratamento, a existência de alterações do comportamento, perturbações do sono ou da personalidade, deve ser levada a cabo em todas as consultas ou contactos com o doente pediátrico, na tentativa de otimizar o seu bem estar geral e o controlo da DII

### Perturbações do sono em Pediatria

O sono é considerado um estado ativo com propriedades de reparação e reconstituição biológicas, que se encontra dividido em duas fases distintas: a fase de sono REM (*rapid eye movement*), caracterizada por rápidos movimentos oculares, conforme o nome indica, intensa atividade cerebral semelhante à do período de vigília e relaxamento muscular, e a fase de sono não-REM (NREM), ou fase de sono lenta e profunda constituída por 3 fases consecutivas, consoante o grau de profundidade de do sono, que alternam ciclicamente ao longo da noite.<sup>(9)</sup>

As características do período de sono vão sofrendo alterações ao longo da vida, sendo a infância uma altura pautada de marcadas mudanças, tornando-se complicada a definição de perturbação do sono em pediatria.

Estudos apontam para que cerca de 20 a 25% das crianças entre os 2 e os 15 anos sofram de alguma patologia do sono.<sup>(10)</sup>

Os problemas do sono podem assumir diversas apresentações como dificuldade em adormecer, dificuldade na manutenção do sono, baixa qualidade de sono, despertar precoce ou cansaço diurno excessivo.<sup>(1)</sup>

A Tabela 2 resume algumas das perturbações do sono mais frequentes por faixa etária, bem como a intervenção proposta para cada um dos casos.<sup>(11)</sup>

**Perturbações do sono por idade e respetiva intervenção**

Idade	Perturbação	Intervenção
0 - 4 meses	Despertares e amamentação noturnos são adequados ao desenvolvimento	
4 - 12 meses	Despertares noturnos	Ignorar sistematicamente, definir horário de despertar
	Procura de alimentação durante a noite	Aumentar intervalos antes da alimentação, diminuir o volume/duração

		da alimentação, diluir a alimentação
2 - 4 anos	Dificuldade na iniciação e manutenção do sono	Criar rotinas e horários de sono, objetos de transição, mecanismos de recompensa
3 - 8 anos	Terrores noturnos	Tranquilizar, programar hora de despertar, <i>diazepam</i> nos casos extremos
6 - 12 anos	Enurese noturna	Alarmes de enurese, treino de continência, medicação
8 - 12 anos	Sonambulismo e Sonilóquio	Medidas preventivas
Adolescência	Síndrome do atraso das fases de sono	Adiantar progressivamente o horário de dormir, estabelecer limites firmes
	Narcolépsia	Referenciar
Qualquer idade	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono	Referenciar para possível amigdalectomia e adenoidectomia

Tabela 2 - Perturbações do sono por idade e respectiva intervenção, adaptado de Thiedke CC, 2001.<sup>(11)</sup>

São inúmeras as repercussões das perturbações do sono em idade pediátrica, podendo existir dificuldades de aprendizagem, labilidade emocional, défice de atenção e hiperatividade, défice de memória, comportamento disruptivo com prejuízo social e escolar, disfunção familiar, baixa autoestima, depressão, ansiedade ou ainda irritabilidade.<sup>(10)</sup>

O reflexo desta patologia na vida das crianças/adolescentes é inversamente proporcional à sua resiliência e capacidade de adaptação e desenvolvimento, sendo no entanto transversal em toda a dinâmica familiar.

Pelo seu marcado impacto na qualidade de vida das crianças, é essencial um diagnóstico atempado e uma abordagem terapêutica completa, compreendendo a criança/adolescente como um todo, e envolvendo os pais em todo o processo.

## RITMO CIRCADIANO

O ritmo circadiano é considerado o maior relógio biológico, controlando durante um período de aproximadamente 24h todo o funcionamento humano, desde o ciclo sono-vigília, ritmo de alimentação, produção hormonal, temperatura corporal, ao metabolismo corporal.<sup>(12,13)</sup> Para que esse controlo seja efectuado, existem centros reguladores centrais, particularmente no núcleo supra-quiasmático (NSQ) do hipotálamo, e periféricos, localizados adjacentes aos tecidos alvo, que comunicam entre si de uma forma bidirecional através de vias neuro-hormonais.<sup>(9,12)</sup>

A luz é o maior sinal regulador do NSQ, sendo o ciclo sono-vigília e a sua correspondência com a noite-dia de extrema importância. A alimentação entérica e a disponibilidade de nutrientes, bem como a produção de melatonina são também responsáveis pela regulação deste complexo e pela sincronização entre os relógios centrais e periféricos.<sup>(12,13)</sup>

O **ritmo sono-vigília**, para além de estar sob o controlo dos relógios biológicos, é alvo de uma regulação levada a cabo pelo sistema imune, assumindo a inflamação um papel fulcral.

Curiosamente, as citoquinas implicadas na regulação do ciclo sono-vigília estão também envolvidas na patogénese de condições inflamatórias crónicas como é o caso da doença inflamatória intestinal.<sup>(9)</sup>

Em estudos em animais, níveis moderadamente elevados de IL-1 e TNF- $\alpha$  estavam associados a uma indução do sono NREM, particularmente às fases 3 e 4.<sup>(9,14,15)</sup> No caso particular da IL-1, esta parece exercer a sua função através da via do receptor da serotonina, de uma forma paradoxal, uma vez que em valores muito aumentados, causa supressão do sono NREM e fragmentação do sono.<sup>(9)</sup>

Existe ainda um controlo não imuno-mediado do ciclo sono-vigília, nomeadamente através da ação de hormonas como a melatonina, explorado de seguida em “O efeito da Melatonina” e o cortisol. Este último, quando de origem exógena provoca alterações do padrão de sono, conforme observado em doentes que fazem corticoterapia crónica.<sup>(9,12)</sup>

A ritmicidade do trato **gastrointestinal** é observável em múltiplas funções, como a sua motilidade, verificando-se uma redução de atividade durante a noite, secreção de ácido gástrico e de enzimas digestivas, manutenção e reparação da

barreira mucosa, transporte de nutrientes no intestino delgado e ainda no sistema imunológico associado ao trato GI.<sup>(6,12,13)</sup>

De um modo geral, durante a noite ocorre uma depressão dos sistemas de stress, como o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, e um aumento de mediadores de crescimento, diferenciação e restauração celular como a hormona de crescimento (GH – *Growth hormone*, prolactina e melatonina). Estes últimos exercem uma ação sinérgica no sistema imunitário, garantindo a ativação, proliferação e diferenciação das células do SI e a produção de citocinas inflamatórias, com criação de um ambiente pro-inflamatório durante o período noturno.<sup>(14)</sup>

No que se refere especificamente ao **Sistema Imunitário**, verifica-se durante a noite um predomínio de atividade pró-inflamatória, com um pico na produção de citocinas inflamatórias e células T *naive* indiferenciadas, enquanto que no período diurno predomina a atividade anti-inflamatória, existindo um pico na produção de células *natural killer* e citocinas com propriedades anti-inflamatórias.<sup>(14)</sup>

O *status* inflamatório, quando presente durante a fase de vigília, determina um estado de mal-estar geral, fadiga, adinamia, dor ou sensação de doença, sendo completamente desajustado face às necessidades físicas e psíquicas que os desafios do dia-a-dia exigem, estando dessa forma inteligentemente programado para ocorrer durante o sono, como referido anteriormente.<sup>(14)</sup>

A **crono-disrupção** pode ocorrer por polimorfismos genéticos, envelhecimento fisiológico ou dessincronização ambiental, como verificado nos trabalhos por turnos ou na restrição de sono e assume um importante impacto negativo a curto-prazo, com fadiga, insónia e desorientação, mas também a longo-prazo com aceleração envelhecimento, desenvolvimento de cancro, síndrome metabólico e doenças inflamatórias e funcionais, conforme evidencia a Figura 4.<sup>(1,12,13)</sup>

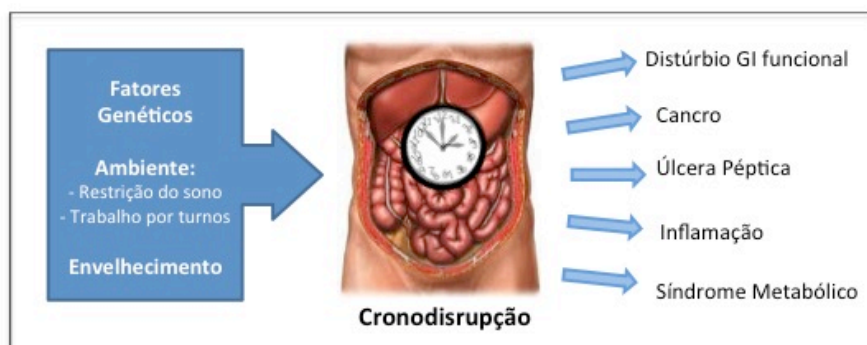


Figura 4 - Consequências clínicas da crono-disrupção do trato GI, adaptado de Konturek P, 2011.<sup>(12)</sup>

## PRIVAÇÃO DO SONO E O SISTEMA IMUNITÁRIO

A ativação do sistema imunitário modula em parte o ritmo sono-vigília e a arquitetura do sono, conforme descrito previamente.

Por outro lado, o próprio sono e o ritmo circadiano são potentes reguladores do sistema imunitário que, através de uma influência bidirecional, justificam a existência de um pico de células imunes diferenciadas com capacidade de ação imediata durante o período de vigília, e outro de células indiferenciadas e de células memória durante a noite.<sup>(14,13)</sup>

Estudos realizados em adultos revelam que secundariamente a um período de privação do sono, à semelhança do que acontece durante o período de sono noturno, ocorre leucocitose e elevação de células *natural killer* (NK), condicionando um aumento global de marcadores de inflamação como a IL-1 e IL-6, TNF- $\alpha$  e o do seu receptor solúvel TNF-receptor1, bem como da PCR.<sup>(5,9,13,14,15,16)</sup>

No entanto, enquanto que no período de sono regular, particularmente na fase de sono profundo, as citocinas produzidas visam uma resposta imune específica e adaptativa, aquelas produzidas durante o período de privação de sono permitem fundamentalmente uma resposta imune inata.<sup>(14)</sup> Para além disso, no primeiro caso existe simultaneamente produção de marcadores anti-inflamatórios que contrabalançam de certa forma o carácter inflamatório já referido, o que não acontece na privação de sono, verificando-se assim um desajuste que favorece de forma excessiva o estado de inflamação.<sup>(14)</sup>

Foi ainda demonstrado em adultos que a privação do sono está associada a uma menor resposta às vacinas e a um risco aumentado de gripe, corroborando assim o seu efeito na capacidade imunitária dos indivíduos, determinando um certo grau de imunodeficiência.<sup>(14)</sup>

Resumidamente, em adultos verifica-se que perante um distúrbio do sono, particularmente a privação, existe uma produção prolongada e inespecífica de citocinas inflamatórias, não contrabalançado por elementos de ação oposta, conduzindo a um **baixo grau de inflamação persistente**, bem como uma **depressão do sistema imunitário** (apesar de haver um aumento de células inflamatórias, há um compromisso na capacidade de montar respostas eficazes e ajustadas às agressões), condicionando assim um impacto marcado na saúde dos indivíduos, que poderá

eventualmente ser extrapolado para a população pediátrica, sendo contudo a evidência escassa neste grupo.<sup>(1,9,14,15)</sup>

## O SONO E A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

As primeiras suspeitas da possível relação existente entre os distúrbios do sono e a DII são provenientes de descobertas experimentais indiretas e de observações clínicas. Estas evidenciaram a coexistência das duas patologias num número elevado de casos.<sup>(5)</sup> De facto, a maior parte dos doentes com DII identifica um factor de stress como gatilho da exacerbação. Sendo os distúrbios do sono uma causa de stress fisiológico, justifica-se a investigação desta possível causalidade, devendo adicionalmente as perturbações do sono ser encaradas como factor ambiental no estudo etiológico da DII.<sup>(5)</sup>

Ranjbaran et al.<sup>(17)</sup> descobriu que doentes **adultos** com DII em remissão reportavam maior período de latência do sono, fragmentação do sono, recurso a fármacos para dormir e cansaço diurno, quando comparados com os controlos saudáveis.

Benhayon et al.<sup>(8)</sup>, estudou a relação entre os distúrbios do sono, a inflamação e disfunção psiquiátrica em jovens com DC e depressão, concluindo que cerca de 53% da população estudada apresentava um *score Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) superior a 5, compatível com perturbação do sono clinicamente significativa, valor consideravelmente superior quando comparado com os controlos saudáveis cujo *score* de PSQI médio rondava os 3.

Gingold-Belfer R. et al.<sup>(18)</sup> observou uma diferença significativa entre a qualidade de sono dos adultos estudados com DII ativa, em remissão e controlos saudáveis, conforme evidenciado na Figura 5.

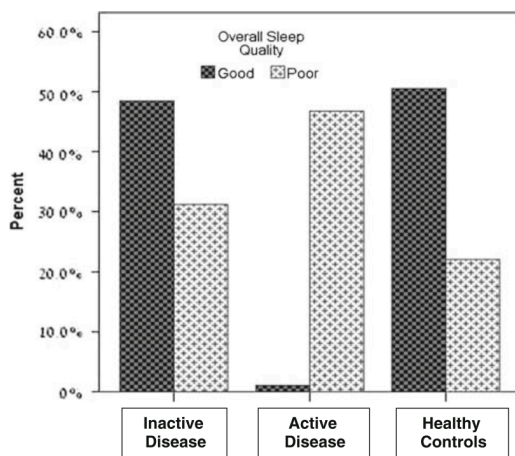


Figura 5 - Diferença na qualidade de sono reportada por adultos com DII ativa, inativa e controlos saudáveis.<sup>(18)</sup>

No entanto, apesar do estudo apontar para a existência de associação entre as patologias referidas, não permitiu estabelecer uma causalidade de forma a afirmar que quando perturbado, o sono causasse ou agravasse a inflamação tecidual, pelo que vários estudos foram desenvolvidos nesse sentido.<sup>(5)</sup>

Com o intuito de esclarecer o efeito da privação de sono aguda e crónica intermitente na severidade da inflamação crónica, bem como no dano tecidual consequente e da sua recuperação, Y. Tang et al.<sup>(5)</sup> desenhou um estudo em modelos animais (ratinhos), aos quais foi administrado sulfato de sódio dextrano (DSS) para induzir inflamação cólica. Os investigadores concluíram que tanto a privação aguda como crónica intermitente do sono causavam exacerbação da inflamação do cólon, apesar da privação de sono só por si não ser suficiente para induzir inflamação intestinal.<sup>(5)</sup>

Por outro lado, enquanto que na privação aguda o aumento de atividade inflamatória não teve tradução clínica, nos ratinhos submetidos a privação de sono crónica intermitente, foi observada tradução microscópica, macroscópica e clínica. No entanto, mesmo sem tradução clínica ou macroscópica significativa, o agravamento da colite pela privação aguda de sono pode condicionar um aumento do risco de exacerbações nos 6 meses seguintes, assumindo assim potencial importância clínica.<sup>(5)</sup>

Atendendo a **sintomas** como a dor abdominal ou a diarreia, por vezes **noturna**, parece óbvia a sua implicação na qualidade do sono das crianças/adolescentes, particularmente durante os períodos de exacerbação. Estudos efetuados com crianças e adolescentes com história de dor crónica demonstraram que existe uma maior prevalência de despertares noturnos, insónia e uma menor qualidade de sono, quando comparado com os seus pares sem queixas álgicas.<sup>(1)</sup>

Pacientes com DII ativa têm maior probabilidade de apresentar queixas subjetivas relacionadas com o sono do que aqueles com doença em remissão, o que corrobora o papel da inflamação na regulação do ciclo sono-vigília, conforme referido anteriormente. Na presença de DII existe um aumento de **IL-1** que, a partir de determinados níveis, condiciona supressão de sono NREM e fragmentação do sono.<sup>(1,6,8,9,13,15)</sup>

Por outro lado, doentes com DII poderão estar sob o efeito de **corticoterapia** prolongada, o que acarreta diversos efeitos adversos entre os quais alteração do padrão de sono, conforme mencionado.<sup>(8,9)</sup> Para além disso, níveis elevados de cortisol



alteram a normal secreção de melatonina, uma vez que esta ocorre preferencialmente durante a noite, sob níveis mínimos de glicocorticóides.<sup>(9)</sup>

Conforme discutido inicialmente a doença assume ainda variadas **repercussões psicossociais** em idade pediátrica, como depressão, angústia ou ansiedade, que poderão *per si* influenciar o seu padrão de sono.<sup>(1,8)</sup>

A imagem seguinte reúne alguns dos factores que originam distúrbios do sono em pacientes com DII.

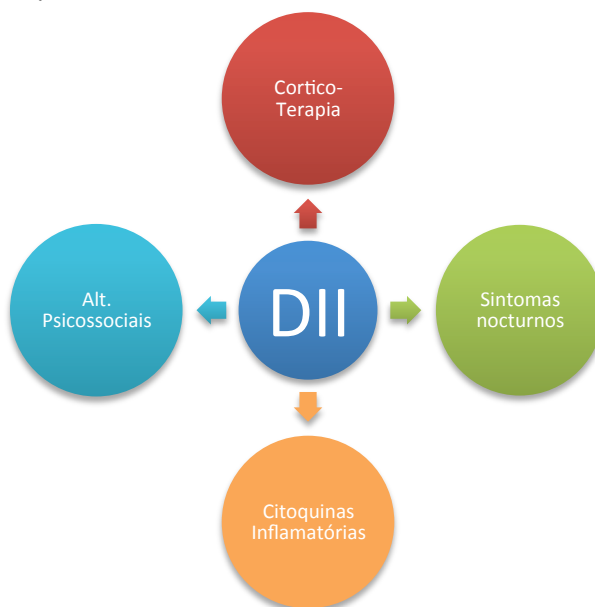


Figura 6 – DII como causa dos distúrbios do sono.

No entanto, a relação inversa tem sido igualmente estudada, considerando-se existir uma ligação bidirecional entre a doença inflamatória intestinal e as perturbações do sono.

De facto, diversos estudos apontam para a possível existência de uma relação causal entre os distúrbios do sono e o aparecimento de DII em crianças/adolescentes predispostos, e o despoletar de agudizações em doentes com o diagnóstico de DII estabelecido.<sup>(1,15)</sup>

Desta forma cria-se um **ciclo vicioso** entre as duas entidades, agravando-se mutuamente e interferindo com a qualidade de vida das crianças/adolescentes de um modo progressivamente mais significativo.<sup>(1,9)</sup>

Existem ainda estudos que apontam para a existência de relação entre os distúrbios do sono e a **severidade** da doença, uma vez que em doentes pediátricos com DII ativa e severa reportaram mais problemas relacionados com o sono e

sensação de cansaço quando comparadas com crianças com doença ligeira ou mesmo em remissão.<sup>(1,5,8,9,16,18)</sup>

Por outro lado, Graff et al.<sup>(16)</sup> realizou uma investigação em adultos com DII, identificando distúrbios do sono em 77% dos doentes com doença ativa e em 49% dos doentes com doença em remissão, demonstrando assim o peso desta problemática mesmo nos períodos de remissão.

Sendo o ritmo circadiano o relógio central do funcionamento da maior parte dos sistemas no organismo humano, compreende-se que a sua desregulação assuma repercussões variáveis, como o aumento da incidência de doenças inflamatórias e funcionais, que poderão justificar o agravamento da sintomatologia em doentes pediátricos com DII. Existe evidência de que a **crono-disrupção** afecta o eixo cérebro-intestino, contribuindo assim para a patogénese de várias patologias GI, como é o caso da doença inflamatória intestinal.<sup>(12,13)</sup>

Durante as exacerbações da DII, a sintomatologia por vezes noturna, pode causar restrição do período de sono, com prejuízo da normal alternância luz-escuridão, originando possível crono-disrupção com as consequências supracitadas.

Conforme evidenciado anteriormente diminuição da duração total do período de sono, muito frequente nas crianças/adolescentes com DII particularmente durante as agudizações, determina um estado de **inflamação moderado persistente**, que poderá constituir por si só um factor perpetuador da crise e consequentemente do distúrbio do sono.<sup>(1,14,15)</sup> Contudo a evidência actual é ainda escassa pelo que diversos autores sugerem que seja efetuada uma investigação mais atenta, nomeadamente de inflamação subclínica em crianças em remissão clínica com baixa qualidade de sono.<sup>(9)</sup>

A privação do sono, enquanto agente causador de stress, é também responsável por uma diminuição da **tolerância à dor** e alteração dos mecanismos de *coping* necessários para a sua gestão, aumentando assim a repercussão das queixas álgicas no estado geral dos doentes.<sup>(1,5)</sup> Adicionalmente, conforme evidenciado na Figura 8 o elemento “*stressor*” influencia o **eixo cérebro-intestinal** (hipotálamo-hipófise-supra-renal-sistema entérico) condicionando o aumento da motilidade cólica, da secreção de muco, água e iões, transferência bacteriana através da mucosa e inflamação.<sup>(1)</sup>

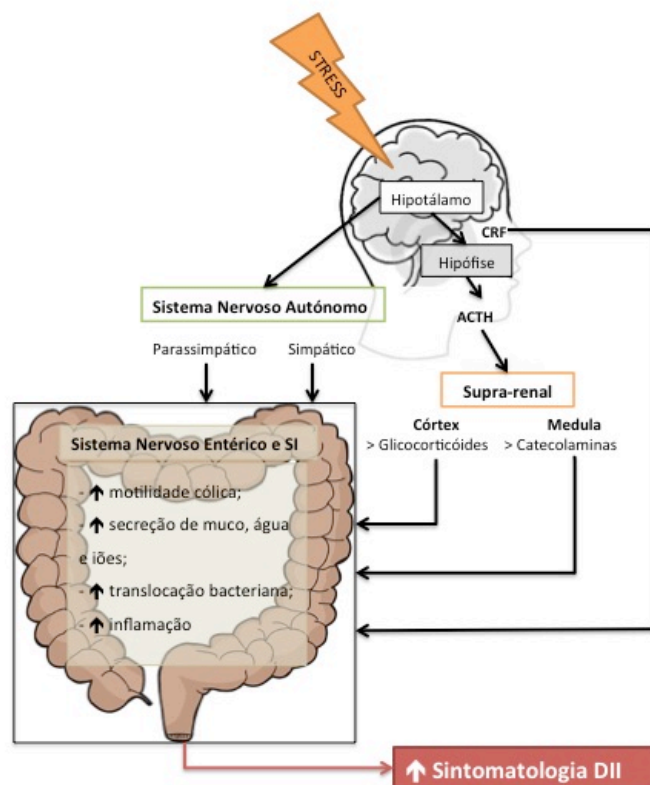


Figura 7 - O efeito do stress no eixo cérebro-intestinal, adaptado de Pirinen T., 2012.<sup>(1)</sup>

Estudos em adultos demonstram que aquando da redução do período total de sono, a fase mais afectada é a de sono profundo, particularmente o estadio 3 e 4 do sono NREM, também conhecida como *slow-wave-sleep* (SWS).<sup>(9)</sup> Correspondendo este período à fase do sono onde se observa uma diminuição da contractilidade cólica e, funcionando como período de “recuperação intestinal”, indivíduos com distúrbios do sono, tendo o seu período de SWS diminuído, poderão apresentar alterações GI, incluindo aumento da motilidade e diminuição da integridade da mucosa.<sup>(1,9,15)</sup>

Assumindo que o mesmo processo se verifica nas crianças e adolescentes, este poderá ser outra causa de agravamento sintomático em doentes com DII que padecem concomitantemente de distúrbios do sono.

O esquema seguinte resume os factores através dos quais os distúrbios do sono poderão agravar a DII.



Figura 8 - Distúrbio do sono como causa do agravamento da DII.

### O efeito da Melatonina

A melatonina é uma hormona descrita inicialmente como sendo produzida pela glândula pineal que, através do trato retino-hipotalâmico, fornece informação acerca da transição luz-escurecimento, assumindo um papel essencial no controlo das funções rítmicas dos tecidos alvo. Os seus níveis séricos evidenciam um padrão diário com predomínio noturno.<sup>(6,9,12,13,19)</sup> Posteriormente, a identificação desta hormona em animais desprovidos de glândula pineal permitiu concluir que a sua produção ocorre simultaneamente noutros órgãos, como a retina, células do sistema imunitário e no trato GI, onde apresenta uma concentração 100 vezes superior à do sangue e 400 vezes superior àquela encontrada na glândula pineal, assumindo assim um papel crucial na regulação da motilidade.<sup>(6,13,19)</sup>

Estudos em animais demonstram que a melatonina possui um efeito regulador na motilidade gastrointestinal, bem como anti-inflamatório, existindo do ponto de vista clínico uma forte evidência de efeito similar nos humanos, podendo assim eventualmente apresentar-se como importante arma terapêutica no caso da DII.<sup>(6,12)</sup>

Para além das funções já descritas, a melatonina é também inibidora das vias da Cox-2 e NF-κB, bem como das células musculares lisas, encontrando-se na Figura 11 resumidos os seus efeitos, justificando assim as suas propriedades anti-inflamatórias e reguladoras da motilidade GI.<sup>(6,12,13)</sup> Ainda não é completamente compreendido o mecanismo através do qual a melatonina controla a motilidade

intestinal, mas vários estudos sugerem que possa estar relacionado com o bloqueio de receptores nicotínicos e/ou com a interação com canais  $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^{+}$ .<sup>(6,12)</sup>

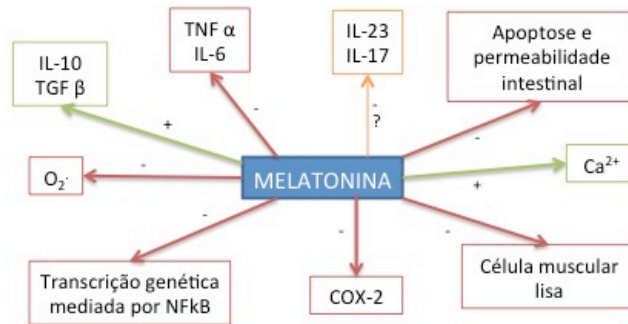


Figura 9 - Vias reguladas pela Melatonina, adaptado de Terry PD, 2009.<sup>(6)</sup>

Sendo capaz de atravessar as barreiras anatômicas, incluindo a barreira hemato-encefálica, esta hormona apresenta **efeitos diretos** endócrinos, parácrinos e autócrinos no trato GI, influenciando a regeneração e função epitelial, o sistema imunitário associado ao intestino e reduzindo o tônus dos músculos GI ao atuar no músculo liso.<sup>(6)</sup>

Por outro lado, a melatonina exerce igualmente uma influência **indireta**, através do Sistema Nervoso Central, reduzindo a inflamação, aumentando a microcirculação e promovendo a reparação tecidual e regeneração epitelial.<sup>(6)</sup>

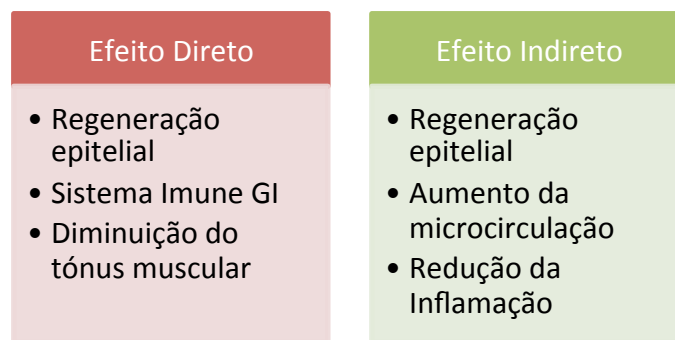


Figura 10 - Efeitos da melatonina no trato GI<sup>(6)</sup>

As suas propriedades anti-inflamatórias intestinais foram comprovadas num estudo animal em ratinhos com colite induzida por DSS, no qual a administração de melatonina foi capaz de prevenir a inflamação referida.<sup>(13)</sup> Noutros estudos após administração da hormona verificou-se reversão do aumento da permeabilidade da mucosa e do influxo de endotoxinas bacterianas, bem como diminuição da atividade MPO e  $\text{TNF-}\alpha$ .<sup>(13)</sup>

Perante a necessidade de encontrar tratamentos alternativos e melhor tolerados para a doença inflamatória intestinal e, atendendo aos efeitos da melatonina no trato GI, foi colocada a hipótese desta poder influenciar a inflamação relacionada com estes distúrbios.<sup>(6)</sup> O seu potencial terapêutico na DII foi investigado por diversos grupos, verificando-se que a administração desta hormona em modelos animais(ratinhos) reduziu a severidade da colite, atribuindo-se estes efeitos à produção de NO, inibição da expressão de Cox-2, regulação da atividade macrofágica com diminuição do consequente dano tecidual, redução de citocinas pro-inflamatórias e ainda diminuição da translocação bacteriana.<sup>(6)</sup>

Estudos em humanos demonstram que a suplementação com melatonina pode ser benéfica no combate à inflamação e stress oxidativo característico da DII.<sup>(6,9,12)</sup>

De facto, retrospectivamente estão descritos vários casos de doentes que tomaram melatonina para o *jet lag* e viram significativamente melhorados os seus sintomas gastrointestinais.<sup>(6,13)</sup>

A melatonina pode ainda ser administrada como terapêutica dos distúrbios do sono, o que poderá indiretamente melhorar a sintomatologia GI pela influência recíproca destas duas patologias, previamente discutida.<sup>(6,20)</sup>

Atendendo aos efeitos supracitados e à reduzida toxicidade, (mesmo em doses elevadas de melatonina), existem evidências acerca do potencial uso desta hormona como terapêutica adjuvante em pacientes com DII e distúrbios do sono, sendo no entanto necessários mais estudos para consolidar o seu verdadeiro benefício, particularmente em idade pediátrica.<sup>(6,9)</sup>

### **Dificuldades na execução e valorização dos estudos**

A avaliação sintomática em idade pediátrica é feita, de um modo geral, através de entrevista clínica e questionários, respondidos pelas crianças e/ou pelos pais/prestadores de cuidados, como o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), constituído por questões que avaliam a qualidade do sono e caracterizam os seus distúrbios no ultimo mês, o que confere um grande carácter subjetivo aos estudos. Por outro lado, questionários como PSQI não estão validados para uso em pediatria apesar da sua utilização frequente. Para ultrapassar esta limitação seria necessária uma avaliação global simultânea (clínica, laboratorial e endoscópica) para melhor classificação da gravidade da doença, bem como o recurso a métodos objectivos de

avaliação do padrão de sono, como por exemplo a polissonografia, complementando assim os questionários colocados às famílias. No entanto, não seria eticamente aceitável recorrer a métodos invasivos meramente para efeito de estudos científicos. Além disso, a polissonografia é um exame limitado temporalmente uma vez que avalia o período de sono de um único dia, com “efeito de primeira noite” correspondendo à fase de adaptação a um ambiente estranho ao doente, dificultando assim esta monitorização efectuada fora do meio familiar ao qual a criança/adolescente está habituado.<sup>(5)</sup>

Atualmente a avaliação de distúrbios do sono na população, em particular nas crianças/adolescentes com doença inflamatória intestinal, ainda não faz parte da prática clínica mas, atendendo ao presente trabalho e aos estudos que demonstram a existência de uma associação subjetiva entre alteração do sono e a severidade da doença ou mesmo inflamação subclínica, esta monitorização deveria ser levada a cabo por todos os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de DII pediátrica, conferindo-lhe a importância que parece assumir na sua qualidade de vida.<sup>(9)</sup>

A investigação e gestão dos problemas do sono em pacientes com DII assume um papel importante na optimização do controlo sintomático, bem como na indução e manutenção de períodos de remissão, influenciando eventualmente os *outcomes* da doença.<sup>(9)</sup>

No entanto mais estudos são necessários para uniformizar a informação existente, particularmente em idade pediátrica, alterando a prática clínica em prole do bem estar destes doentes e da maximização do seu controlo sintomático.

## AGRADECIMENTOS

Aproveito para agradecer à Dr.<sup>a</sup> Sara Azevedo a prontidão e disponibilidade com que sempre me presenteou, sugerindo este tema que tanto prazer me deu explorar. Não posso deixar de referir a marca que fica quando nos cruzamos com profissionais que transparecem paixão e dedicação em tudo o que fazem, quer na relação e formação para com os alunos, quer no contacto com os doentes, particularmente com anjinhos frágeis como os que encontramos nos diversos Serviços de Pediatria. Agradeço pelo reforço que indiretamente deu na minha convicção pessoal de vir um dia a ser pediatra, mostrando o melhor que esta área oferece.

À Professora Doutora Maria do Céu Machado, enquanto Diretora do Departamento de Pediatria, por permitir a realização do presente trabalho.

Aos meus pais um enorme obrigada por me terem proporcionado a realização de um sonho e o atingir de uma meta tão esperada: concluir o curso de Medicina. Pelo apoio condicional, mesmo nas horas de maior ausência quando os estudos dominavam os meus dias.

Aos meus colegas de curso e amigos, o incentivo e apoio ao longo destes 6 anos, o suporte recíproco na maior caminhada das nossas vidas.



## BIBLIOGRAFIA

1. Pirinen T. *Psychosocial Symptoms and Sleep in Adolescents with Paediatric Inflammatory Bowel Disease*. Helsinki; 2012.
2. Baldassano, Grossman AB, N. R. Nelson *Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1294-1304.
3. Moeeni V, Day a S. Impact of Inflammatory Bowel Disease upon Growth in Children and Adolescents. *ISRN Pediatr*. 2011;2011:365712. doi:10.5402/2011/365712.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055.
5. Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med*. 2009;10(6):597-603. doi:10.1016/j.sleep.2008.12.009.
6. Terry PD, Villinger F, Bubenik GA, Sitaraman S V. Melatonin and Ulcerative Colitis : Evidence , Biological. 2009;15(1):134-140. doi:10.1002/ibd.20527.
7. Sandhu BK, Fell JME, Beattie RM, Mitton SG. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease ( IBD ) in Children in the United Kingdom. 2008;(278212i).
8. Benhayon D, Youk A, McCarthy FN, et al. Characterization of relations among sleep, inflammation, and psychiatric dysfunction in depressed youth with Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013;57(3):335-42. doi:10.1097/MPG.0b013e31829641df.
9. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and Inflammatory Bowel Disease: Exploring the Relationship Between Sleep Disturbances and Inflammation. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;9(11).
10. Chiu S. Pediatric Sleep Disorders. *Medscape* 2014. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/916611-overview>. Accessed November 13, 2014.
11. Thiedke CC, Carolina S. Sleep Disorders and Sleep Problems in Childhood. *Am. Fam. Physician* 2001;63(2):277-284.
12. Konturek P, Brzozowski T, Konturek S. Gut clock: Implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J. Physiol. Pharmacol*. 2011;(1):139-150.
13. Swanson GR, Burgess HJ, Keshavarzian A. Sleep disturbances and inflammatory bowel disease: a potential trigger for disease flare? *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2011;7(1):29-36. doi:10.1586/eci.10.83.

14. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Eur. J. Physiol.* 2012;463(1):121-37. doi:10.1007/s00424-011-1044-0.
15. Keefer L, Ph D, Stepanski EJ, Ranjbaran Z, Benson LM, Keshavarzian A. An Initial Report of Sleep Disturbance in Inactive Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2006;2(4).
16. Graff L a, Vincent N, Walker JR, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011;17(9):1882-9. doi:10.1002/ibd.21580.
17. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22(11):1748-53. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04820.x.
18. Gingold-Belfer R, Peled N, Levy S, et al. Impaired sleep quality in Crohn's disease depends on disease activity. *Dig. Dis. Sci.* 2011;59(1):146-51. doi:10.1007/s10620-013-2890-8.
19. Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007;58(1):115-124.
20. Owens JA. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia; 2011:46-55.